

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-27031

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 47/02

B

C

9/14

A 6 1 K 9/14

U

37/26

審査請求 未請求 請求項の数34 F D (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-66640

(22) 出願日 平成7年(1995)3月2日

(31) 優先権主張番号 特願平6-120778

(32) 優先日 平6(1994)5月11日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 592088426

有限会社ドット

神奈川県横浜市都筑区富士見が丘5-3

(72) 発明者 柳川 明

神奈川県横浜市都筑区富士見が丘5丁目3

番地

(54) 【発明の名称】 経鼻吸収用組成物

(57) 【要約】

【目的】 鼻腔内投与(経鼻投与)に際し、製剤安定性に優れ、組成物中に含有される生理活性物質の生体内吸収性に優れた経鼻吸収用組成物を提供する。

【構成】 分子量40,000以下の生理活性薬物の有効投与量を、平均粒子径250 $\mu$ m以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物。生理活性薬物は、インシュリン、カルシトニン、成長ホルモン、グルカゴン等の生理活性ペプチドを初めとする、分子量40,000以下の薬物であり、多価金属化合物キャリアは、アルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物の2価以上の金属化合物である。なかでも、カルシウム化合物であるヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム等のキャリアが効果的である。

B12

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 分子量40,000以下の生理活性薬物の有効投与量を、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物。

【請求項2】 多価金属化合物キャリアが、アルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物の2価以上の金属化合物である、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項3】 多価金属化合物キャリアであるアルミニウム化合物が、乾燥水酸化アルミニウムゲル、クロロヒドロキシアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、軽質酸化アルミニウム、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム・ゲル、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート、ステアリン酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウムから選択される一種である、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項4】 多価金属化合物キャリアであるカルシウム化合物が、アパタイト、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、オレイン酸カルシウム、パルミチン酸カルシウム、D-パントテン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、酢酸カルシウム、糖酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、バラアミノサリチル酸カルシウム、生体内石灰化合物から選択される一種である、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項5】 多価金属化合物キャリアであるマグネシウム化合物が、L-アスパラギン酸マグネシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸ナトリウム・マグネシウム、合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウムから選択される一種である、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項6】 多価金属化合物キャリアであるケイ素化合物が、含水二酸化ケイ素、形質無水ケイ酸、合成ヒドロタルサイト、ケイソウ土、二酸化ケイ素から選択される一種である、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項7】 多価金属化合物キャリアである鉄化合物が、硫酸鉄である、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項8】 多価金属化合物キャリアである亜鉛化合物が、塩化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛から選択される一種である、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項9】 多価金属化合物キャリアであるカルシウム化合物が、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウムまたは乳酸カルシウムである、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

10 【請求項10】 多価金属化合物キャリアであるマグネシウム化合物が、ステアリン酸マグネシウムある、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項11】 多価金属化合物キャリアであるアルミニウム化合物が、水酸化アルミニウムである、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項12】 多価金属化合物キャリアの平均粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下である、請求項1ないし11のいずれか1項記載の経鼻吸収用組成物。

20 【請求項13】 多価金属化合物キャリアの平均粒子径が $30\sim 60\mu\text{m}$ である、請求項12記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項14】 分子量40,000以下の生理活性薬物が、生理活性ペプチド、催眠鎮静剤、抗癲癇剤、マイナートランキライザー、メジャートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、 $\alpha$ -ブロッカー剤、 $\beta$ -ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤(AEC阻害剤)、降圧剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併症治療剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA薬物のいずれかである、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

30 【請求項15】 生理活性ペプチド、催眠鎮静剤、抗癲癇剤、マイナートランキライザー、メジャートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、 $\alpha$ -ブロッカー剤、 $\beta$ -ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤(AEC阻害剤)、降圧剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA薬物のいずれか一種の有効投与量を、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物。

【請求項16】 多価金属化合物キャリアが、アルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物の2価以上の金属化合物である、請求項15記載の経鼻吸収用組成物。

50 【請求項17】 請求項16の多価金属化合物キャリア

であるアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物が、請求項3ないし8に記載の化合物である、請求項15記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項18】 請求項16の多価金属化合物キャリアが、請求項9ないし11に記載の化合物である、請求項15記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項19】 キャリアの平均粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下である、請求項14ないし18に記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項20】 キャリアの平均粒子径が $30\sim 60\mu\text{m}$ である、請求項19記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項21】 分子量40,000以下の生理活性薬物が、生理活性ペプチドである、請求項1記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項22】 生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物。

【請求項23】 多価金属化合物キャリアが、アルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物の2価以上の金属化合物である、請求項22記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項24】 請求項23の多価金属化合物キャリアであるアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物が、請求項3ないし8に記載の化合物である、請求項22記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項25】 請求項23の多価金属化合物キャリアが、請求項9ないし11に記載の化合物である、請求項22記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項26】 キャリアの平均粒子径が $100\mu\text{m}$ 以下である、請求項21ないし24に記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項27】 キャリアの平均粒子径が $30\sim 60\mu\text{m}$ である、請求項26記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項28】 生理活性ペプチドが、ペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパクである、請求項22記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項29】 ペプチドホルモンが、カルシトニン、インシュリン、グルカゴン、成長ホルモン（ソマトロビン）である、請求項28記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項30】 カルシトニンを平均粒子径 $30\sim 60\mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムのいずれかひとつのキャリアに均一に分散、付着結合させた、請求項28記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項31】 インシュリンを平均粒子径 $30\sim 60\mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニ

ウムのいずれかひとつのキャリアに均一に分散、付着結合させた、請求項28記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項32】 グルカゴンを平均粒子径 $30\sim 60\mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムのいずれかひとつのキャリアに均一に分散、付着結合させた、請求項28記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項33】 ソマトロビンを平均粒子径 $30\sim 60\mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムのいずれかひとつのキャリアに均一に分散、付着結合させた、請求項28記載の経鼻吸収用組成物。

【請求項34】 EDTAを更に配合した、請求項1ないし33記載の経鼻吸収用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、経鼻吸収組成物に関し、鼻腔内投与（経鼻投与）に際し、製剤の安定性に優れ、組成物中に含有される生理活性物質の生体内吸収性に優れた経鼻吸収用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】カルシトニン、インシュリン等をはじめとする生理活性ペプチドは、その特異的生理活性を示すゆえ、種々の医薬用途として治療の現場で使用されている高分子化合物である。しかしながらこれら生理活性ペプチドは、消化管内のプロテアーゼにより分解を受けたり、高分子量で極性が高いため、そのままでは腸管粘膜からはほとんど吸収されず、したがって経口投与が困難であり、これら薬物の投与方法としては注射投与に限られている。ところで、このような投与方法は、患者にとって注射部位での疼痛を与え、好ましいものではなく、また通常の間隔で投与を行なう場合には患者に著しい苦痛を与える。したがって、安全、かつ頻回に投与するためには簡便であり、自己投与可能な非注射的投与方法の開発が望まれている。かかる投与方法のひとつとして、例えば、カルシトニンについては、フッ化炭化水素を噴射剤とする粉末懸濁剤の鼻吸入用エアゾール剤が開発されている。さらには、経鼻投与方法として鼻内投与液剤として鼻内スブレイ剤の開発も検討され、カルシトニンに吸収促進剤としての界面活性剤を配合した製剤も提案されている。また最近に至り、カルシトニンを多糖類セルロースに吸着させて、吸収性を向上させた経鼻投与型粉末剤のいくつかも提案されている。

【0003】また、これまでに種々の治療目的とした合成医薬品が開発されてきており、医療の現場において広く用いられている。しかしながら、これら合成医薬品にあってもその多くは経口的あるいは非経口的投与がなされているにすぎず、経鼻投与については余り積極的には検討されてはいない。ところで最近、薬物の投与ルートのひとつとして、経鼻投与方法の利点が着目されてきて

いる。このような最近注目を浴び、積極的に検討が加えられている経鼻投与方法を考えた場合、投与部位である鼻腔の鼻粘膜固有層には静脈叢が発達しており、薬物はこの鼻粘膜をとおして吸収されて、全身循環系に入ることより、経口投与が困難な薬物である生理活性ペプチドの投与方法、あるいは他の生理活性薬物の投与方法として優れたものであり、種々の製剤適用例が提案されているものの、これまでの製剤例では、薬物の吸収性あるいは局所刺激性の点で十分なものとはいえず、いまだ実用化に至ったものはない。

#### 【0004】

【発明が解決しようとする問題点】本発明者は、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチド、あるいは他の生理活性薬物について、吸収性が良く、また刺激性のない経鼻投与製剤を開発すべく検討を加えた。すなわち本発明は、これまでに提案されている経鼻投与製剤と比較し、生体利用能（バイオアベイラビリティ）の点で優れた鼻腔内投与組成物を提供することを課題とする。本発明者は、かかる課題を解決すべく鋭意検討した結果、カルシトニン、インシュリン等の生理活性ペプチドを、これまで経鼻投与製剤のキャリアとして検討されていなかった、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアである特定のキャリアに均一に分散、付着結合させた組成物を、経鼻ルートで投与すること、すなわち鼻粘膜に適用することにより、有効な臨床的治療が可能であることを見いだした。また本発明者は、生理活性ペプチド以外の生理活性薬物についても、同様の特定のキャリアに均一に分散、付着結合させた組成物が、経鼻ルートで投与すること、すなわち鼻粘膜に適用することにより、経口的に投与した場合と同等、あるいはそれ以上に有効な臨床的治療が可能であることを見いだしたのである。すなわち、本発明者は、本発明が提案する特殊なキャリアにカルシトニン、インシュリン等の生理活性ペプチド、あるいは他の生理活性薬物を分散、付着結合させる技術により、標準的注射投与、あるいは経口投与で得られるのと同様以上のバイオアベイラビリティが得られることを見いだし本発明を完成させるに至った。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】しかして本発明は、分子量 $40,000$ 以下の生理活性薬物の有効投与量を、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物の提供にある。

【0006】この場合、経鼻吸収される薬物としては、経鼻吸収可能なすべての薬物が適用される。そのような生理活性薬物としては、分子量 $40,000$ 以下のものが挙げられ、例えば、生理活性ペプチド、催眠鎮静剤、抗痙攣剤、マイナートランキライザー、メジャーランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗

リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、 $\alpha$ -ブロッカー剤、 $\beta$ -ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤（AEC阻害剤）、降圧剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA薬物等のいずれであっても良く、なかでも好ましくは、生理活性ペプチドが挙げられる。

10 【0007】本発明における、分子量 $40,000$ 以下の生理活性薬物を均一に分散、付着・結合させる多価金属化合物であるキャリアとしては、2価以上の金属化合物、すなわち、具体的にはアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物等の、2価以上の金属化合物であり、製剤学的には、賦形剤、安定剤、充填剤、結合剤、分散剤、崩壊剤、滑沢剤、吸着剤等として使用されている粉末ないし結晶状の化合物である。しかしながらこれら化合物については、これまで経鼻吸収製剤用のキャリアとしての適用はなら検討されていなかったものである。

20 【0008】このような2価以上の多価金属化合物キャリアであるアルミニウム化合物としては、具体的には、乾燥水酸化アルミニウムゲル、クロロヒドロキシアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、軽質酸化アルミニウム、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム・ゲル、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート、ステアリン酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム等が挙げられる。

30 【0009】またカルシウム化合物としては、アパタイト、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、オレイン酸カルシウム、パルミチン酸カルシウム、D-パントテン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、酢酸カルシウム、糖酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、パラアミノサリチル酸カルシウム、生体内石灰化合物等が挙げられる。

40 【0010】さらに、マグネシウム化合物としては、L-アスパラギン酸マグネシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸ナトリウム・マグネシウム、合成ケイ酸

ナトリウム・マグネシウム等が挙げられる。

【0011】また、ケイ素化合物としては、含水二酸化ケイ素、形質無水ケイ酸、合成ヒドロタルサイト、ケイソウ土、二酸化ケイ素が、鉄化合物としては、硫酸鉄が、亜鉛化合物としては、塩化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛等が挙げられる。

【0012】これらの多価金属化合物キャリアは、1種単独で使用してもよいし、また適宜複数を組み合わせて使用してもよい。これらの多価金属化合物キャリアは、その平均粒子径が250μm以下、好ましくは100μm以下、更に好ましくは30~60μmのものである。以上の多価金属化合物キャリアの中でも、特にカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、マグネシウム化合物であるステアリン酸マグネシウム、ならびにアルミニウム化合物である水酸化アルミニウムが良好な結果を示すことが判明した。

【0013】しかして本発明は、その態様において、生理活性ペプチド、催眠鎮静剤、抗痙攣剤、マイナートランキライザー、メジャートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、α-ブロッカー剤、β-ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤(AEC阻害剤)、降圧剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA薬物等のいずれか一種の有効投与量を、平均粒子径250μm以下、好ましくは100μm以下、更に好ましくは30~60μmである粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物を提供する。

【0014】本発明の経鼻吸収用組成物のキャリアとして使用する多価金属化合物の中でも、特にカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、マグネシウム化合物であるステアリン酸マグネシウム、ならびにアルミニウム化合物である水酸化アルミニウムのキャリアが良好な結果を示すことが判明した。

【0015】このキャリアとしてのヒドロキシアパタイト( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )は、動物の骨や歯の無機質の主成分であり、これまで医療用途としてはセラミック素材の人口骨の表面コーティング成分等として使用されていたものの、経鼻投与製剤のキャリアとしての適用はこれまでなら検討されていなかったものである。今回、本発明者らによってもはやじめて経鼻ルートでの製剤投与キャリアとなり得ることが見いだされた。すなわち、ヒドロキシアパタイトの多孔質性を利用し、その平均粒子径が250μm以下のものは、キャリアとしてそこに生理活性薬物を封じ込めることにより経鼻製

剤とし、鼻腔内に投与すれば、鼻粘膜よりこれら生理活性薬物が効率よく吸収されることを見いだした。このヒドロキシアパタイトに類するキャリアとして、生体内石灰化合物も使用可能であり、そのようなものとしては、ピロリン酸カルシウム結晶( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )、第二リン酸カルシウム結晶( $\text{CaH}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )、オクタカルシウムフォスフェート結晶( $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ )、リン酸三石灰( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )、シュウ酸カルシウム結晶( $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )等が挙げられる。

【0016】従来検討されている鼻腔内投与製剤におけるキャリアは、有効成分の生体内吸収性のためには水溶性のキャリアがよいと考えられ検討されてはいるものの、本発明者の知見によれば、必ずしも水溶性のキャリアが良いものとは認められず、本発明のキャリアであるヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、水酸化アルミニウムあるいはステアリン酸マグネシウムの如く水に溶解しないキャリアに有効成分を均一に分散、付着・結合させ、経鼻投与しても良好な結果が得られることが判明した。なお、かかるヒドロキシアパタイトとしては、乾式合成法あるいは湿式合成法で得た合成ヒドロキシアパタイトおよび生体の骨や歯から有機物を除いた生体ヒドロキシアパタイトのいずれもが使用できる。

【0017】一方、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム等は、製剤学的には安定剤、滑沢剤、光沢剤、賦形剤、分散剤、コーティング剤等として使用されているが、このような化合物にあっても、その平均粒子径が250μm以下のものは、キャリアとしてそこに生理活性薬物が分散、付着・結合され、経鼻製剤とし、鼻腔内に投与すれば、鼻粘膜よりこれら生理活性薬物が効率よく吸収されることが判明した。

【0018】

【作用】一方、本発明において使用される、分子量40,000以下の生理活性薬物としては、上記することく、生理活性ペプチド、催眠鎮静剤、抗痙攣剤、マイナートランキライザー、メジャートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、α-ブロッカー剤、β-ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤(AEC阻害剤)、降圧剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併症治療剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA薬物等が挙げられる。これら薬物は、すでに医療の現場において使用されている既使用・既販売の薬物のほか、現在治験中の薬物であってもよい。そのような薬物としては、例えば以下の一般名のものが挙げられる。なお、以下の例示はこれに限定される

ものであることを意味しないことは言うまでもない。

【0019】催眠鎮静剤としては、ロルメタゼパム、クアゼパム、ゾルピデム等；抗癲癇剤としては、バルプロン酸ナトリウム、ザブリル等；マイナートランキライザーとしては、ジアゼパム、ブスピロン、スリクロン等；メジャーートランキライザーとしては、セルレチドジエチルアミン、エモナブリド、リスベリドン、塩酸モサブラミン等；抗うつ剤としては、塩酸トラゾトン、フルボキサミン、ジメルジン、ロリプラム等；筋弛緩剤としては、ピナベリウム、塩酸イナベリゾン、臭化シメロピウム、臭化シメトロピウム等；抗アレルギー剤としては、ベミロカストカリウム、タザノラスト、トラキサノクスナトリウム、ドルカスト、フマル酸エメカダスチン、ロタタジン、セリチジン、トシル酸スブラスト、セラベナスト、パテブラスト、ドクアラスト、塩酸ブテナフィン、ベンティジェタイド、ピクマスロ、レボカバステチン等；抗リウマチ剤としては、サラゾスルファピリジン、ヌクレメドン、プラトニン、アクタリット等；強心剤としては、キサモテロール、ベスナリン、ニトロブリスド、アムリノン、キサモテロール、ドカルバミン、アンタップ、イボバミン、エノキシモン、ロブリノン、フェノルドバン、ピモベンダン、ミルリノン等；抗不整脈用剤としては、塩酸フレカイニド、塩酸ビルジカイニド、コハク酸シベンゾリン、ベプリコール、アミオダロン、ベンチソミド、塩酸ビルメノール、モラシジン等が挙げられる。

【0020】また、利尿降圧剤としては、 $\alpha$ -ハンプ、トラセミド等； $\alpha$ -ブロッカー剤としては、トシル酸ドキサゾシン、ハルナール、塩酸ブナゾシン等； $\beta$ -ブロッカー剤としては、カルベジロール、フマル酸ビソプロロール、チリソロール、塩酸キシベノロール、塩酸セリプロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸カルテオロール、ボピンロール、ベタキソール、塩酸ベバントロール等；カルシウム拮抗剤としては、塩酸ベプリジル、ニソルジピン、ニモジピン、ニトレンジピン、フロメチジン、ナカジピン、ガロバミル、塩酸マニジピン、パロニジピン、ニトレンジピン、塩酸メビロジピン、塩酸ファスジル、シルニジピン、フマル酸セサモジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、ラシジピン、ホシジピン、フェロジピン、ニルジピン、レマカリム、アサニジピン、ブラニジピン、イスラジピン、ダロジピン等；アンジオテンシン変換阻害剤（AEC阻害剤）としては、アルチオブリルカルシウム、シラザブリル、ラミブリル、リシノブリル、テモカブリル、スビラブリル、塩酸イミダブリル、ベナセブリル、キナブリル、フォセノブリル等；降圧剤としては、酒石酸ケタンセリン、ピナシジル、ジアゾキシド、ナフトビジル、クロニジン、フロセキナン、クロマカリウム等が挙げられる。

【0021】さらに、冠血管拡張剤としては、イソソル

ビド、モルシドミン等；脳循環代謝改善剤としては、硫酸トシル酸アデメチオニン、メシル酸ジヒドロエルゴトキシニン、アニラセタム、修酸ナフチドロフリル、マレイン酸テニロキサジン、塩酸ミナブリン、塩酸ブフロメジル、オキシラセタム、アゼチレリン、ピンコネード、エリスリトール、塩酸ファスジル、塩酸アミリジン、タモラリジン、フマル酸ネブラセタム、エルジベリン等；抗動脈硬化剤としては、ベザフィブラート、クエストラン、ボリセリド、シンバスタチン等；循環器用剤としては、塩化レボカルニチン、臭化水素酸アリニジン等；気管支拡張剤としては、臭化オキシトロピウム、テオフィリン、塩酸オザクレル、サルメテロール、塩酸ツロブテロール等；抗潰瘍剤としては、プロアミビド、ミソプロストール、ニザチジン、エンブロスチル、アルバプロスチル、塩酸ロトラキサート、エンブロスチル、トリモプロスチル、塩酸ロトラキサート、オメプラゾール、ヨウ化ベベリジウム、ランスボラゾル、ニザチジン、ライオプロスチル、ボラブレジンク、レミノプラゾール、メゾリドン、ノクロプロスト、アセトキソロン等；制吐剤としては、グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン、ドンベリドン、シサブリド等；肥満治療剤として、マジンドール；血小板凝集抑制剤としては、テデルバリン、アルギピジン、アイロプロスト、アタプロスト、ベラプロスト、カルバシクリン、イスボクレル、アンブラグ、サチグレル、クロビドクレル等；糖尿病・糖尿病合併症治療剤としては、塩酸ビオグリダゾン、ボグチボース、グリクラジド、アカルボース、シグリタゾン、ソルビニール、グムビリド、エバルレスタット、ガングリオシド、塩酸ミダグリゾール、ボナルレスタット等；副腎皮質ホルモンとしては、ヒドロコルチゾン、ブレドニソロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルニソリド、ベクロメサゾン、フルオロメトロン、コハク酸ヒドロコルチゾン、酢酸バラメタゾン、ベータメタゾン、コルチカゾン等；DNA・RNA薬物としては、遺伝子治療における導入遺伝子RNA、DNA、アンチセンス等を挙げることができる。

【0022】しかしながら本発明にあっては、生理活性薬物として特に生理活性ペプチドが良好な結果を示すことが判明した。このような生理活性ペプチドとしては、ペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパクである。

【0023】かかる使用可能な生理活性ペプチドとしては、例えば、ペプチドホルモン、例えばバラトルモン（副甲状腺ホルモン）、カルシトニン、インシュリン、アンジオテンシン、グルカゴン、ガストリン、セクレチリン、成長ホルモン、プロラクチン（黄体刺激ホルモン）、ゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）、サイトロピックホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、パソプレシン、オキシトシン、プロチレリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、コルチコトロ



ピン、ソマトロピン、チロトロピン（甲状腺刺激ホルモン）、ソマトスタチン（成長ホルモン刺激因子）、G-CSF、エリスロポエチン、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）等である。また、インターフェロン、インターロイキン、ウロキナーゼ、リゾチーム、ワクチン等もあげることができる。

【0024】これら生理活性ペプチドは、上記したものに限定されず、経鼻投与可能なものであれば本発明の組成物とすることができることはいうまでもない。上述の生理活性ペプチドのなかでも、ペプチドホルモンが特に好ましく、これらのペプチドホルモンのなかでは、カルシトニン、インシュリン、ソマトロピン、グルカゴンが望ましく、インシュリン、カルシトニンがとりわけ好ましい。カルシトニンとしては、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ウシカルシトニン、エル（ウナギ）カルシトニン等があげられ、これらのカルシトニンはいずれも天然に存在する、抽出可能なものであり、市販されている。これらカルシトニンにあっては、その安定性がエルカルシトニン<ヒトカルシトニン<サケカルシトニンの順であるといわれているが、比較的安定性の悪いといわれているサケカルシトニンについてさえも、本発明の特殊なキャリアに分散、付着結合させ本発明の組成物とすることにより、例えばバイオアベイラビリティおよび血中有効濃度が極めて良好であることが判明した。したがって、いわゆる市販のカルシトニンは、本発明で使用する生理活性ペプチドとして最も適したものである。

【0025】したがって、本発明の好ましい具体的な態様としては、生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物の提供にあり、具体的には、生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $100\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは $30\sim60\mu\text{m}$ であるアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物の、2価以上の金属化合物キャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物の提供にある。

【0026】この場合、更に好ましい態様としては、生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径 $100\mu\text{m}$ 以下であるヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムあるいは水酸化アルミニウムであるキャリアに均一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物の提供にある。

【0027】更に最も好ましい本発明の態様としては、カルシトニン、インシュリン、グルカゴン、ソマトロピン等のペプチドを平均粒子径 $30\sim60\mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムあるいは水酸化アルミニウムに均

一に分散、付着結合させた経鼻吸収用組成物である。

【0028】本発明の組成物に含有される生理活性ペプチドを含む生理活性薬物の有効投与量としての使用量は、選択すべき個々の活性物質（例えば、カルシトニンであれば、その相対活性力価、インシュリンであればインシュリン単位）、処置すべき対象疾患、所望の投与回数、必要とする個々の治療効果等によって異なる。本発明の組成物を鼻腔内投与により使用する場合には、例えば、該活性物質を含有している製剤の治療効果を既知の他の製剤とのバイオアベイラビリティとの比較において決定することができる。

【0029】例えばインシュリンを例にとってみれば、糖尿病に使用する場合には、初期には1回4~20インシュリン単位を皮下注射し、維持量としては通常1日4~100単位を使用し、極量としては1日800単位とされている。したがって、本発明による組成物を鼻腔投与による場合には、4~100単位のインシュリンを用いればよい。またカルシトニンの場合には、従来カルシトニン、例えばサケカルシトニンによる治療を、筋肉内注射により行なう場合、約50ないし100MRC（IU）単位の個別用量が約1回×日ないし約3回×週の割合で適用されている。したがって、本発明による組成物を鼻腔投与による場合には、約50ないし約400MRC単位、更に好ましくは約100ないし約200MRC単位の用量を約1回×日ないし約3回×週の割合で投与して治療するのが適当である。上記用量は1回の適用で投与すること、すなわち、約50ないし約400MRC単位、好ましくは約100ないし約200MRC単位のカルシトニンからなる1回鼻腔内用量の投与で治療を行なうのが便利である。

【0030】したがって、本発明の組成物を製造させる場合において、例えば生理活性ペプチドの含有量は、たとえば製剤重量100%あたり0.005~30%、好ましくは0.01~20%、より好ましくは0.1~5.0%配合させるのが良い。また、本発明の組成物を構成するキャリアである多価金属化合物（代表例としてヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムあるいは水酸化アルミニウム）の配合量は、たとえば製剤重量100%あたり70~99.995%、好ましくは80~99.99%、より好ましくは95~99.9%配合させることにより、良好な経鼻吸収が得られることが判明した。

【0031】本発明の、分子量40,000以下の生理活性薬物の有効投与量を含有する経鼻吸収用組成物を得るには、本発明の特殊なキャリアである、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下である粉末ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物と、生理活性薬物とを混合することにより得ることができる。例えば、生理活性薬物として生理活性ペプチドを選択し、キャリアとしてカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム

あるいは乳酸カルシウム、マグネシウム化合物であるステアリン酸マグネシウムあるいはアルミニウム化合物である水酸化アルミニウムを用いた場合の経鼻吸収用組成物にあっては、これらキャリアと生理活性ペプチドとを混合することにより行なわれる。具体的には、例えばこの混合は、乳鉢による混合のように、圧力や剪断力を加えながら行なう。

【0032】この場合、本発明の経鼻吸収用組成物の製造において使用するキャリアにあっては、その平均粒子径250 $\mu$ m以下、好ましくは100 $\mu$ m以下、更に好ましくは30~60 $\mu$ mであるのがよい。一方、生理活性ペプチドはできるだけ微粉末であることが好ましく、その平均粒子径は、通常20 $\mu$ m以下、好ましくは10 $\mu$ m以下である。他の生理活性薬物を使用する場合、並びに他のキャリアを使用する場合にあっては同様の操作で行なうことができる。

【0033】より詳細には、生理活性ペプチドとしてサケカルシトニンあるいはエルカルシトニンを使用した場合、カルシトニンの有効量を、カルシトニンの安定化剤としてゼラチンを例えば1%およびアスパラギン酸を例えば0.1~0.5%、好ましくは0.38%程度含有するpH4.5~5.5の水溶液と混合しこの混合液を凍結乾燥する。次いで、この凍結乾燥粉末を、本発明のキャリアであるヒドロキシアパタイトとを順次2ないし3回程度に分けて、練合湿度55%程度にて練合し、目的とするキャリアに生理活性ペプチドが均質に付着結合した微粉末（鼻腔内投与組成物）を得る。

【0034】また別の例として、生理活性ペプチドとしてインシュリンを使用し、キャリアとしてステアリン酸マグネシウムを使用した場合にあっては、インシュリンの有効量を、カルシトニンの安定化剤としてゼラチンを例えば1%およびアスパラギン酸を例えば0.1~0.5%、好ましくは0.38%程度含有するpH4.5~5.5の水溶液と混合しこの混合液を凍結乾燥する。次いで、この凍結乾燥粉末を、本発明のキャリアであるステアリン酸マグネシウムとを順次2ないし3回程度に分けて、練合湿度55%程度にて練合し、目的とするキャリアに生理活性ペプチドが均質に付着結合した微粉末 \*

\*（鼻腔内投与組成物）を得る。なお、いずれの方法であっても、吸収促進剤として、EDTAを更に配合することもできる。この場合のEDTAの配合量は、一概に限定し得ないものの、製剤重量に対し、1%程度の含有が好ましい。

【0035】かくして得られた経鼻吸収用組成物は、使用前（例えば、鼻腔内への投与前）の活性物質の損失を防止するため、low-greaseタイプのカプセルに充填をした後、適当な包装、好ましくは密閉包装とする。かかる密閉包装としては、ブリスター包装—アルミニウム包装を組み合わせたのが良い。この場合の全工程の湿度は、60%以下が望ましい。なお、他の生理活性薬物においても、それぞれ用いる薬物、並びにキャリアとの組み合わせにより上記の方法に準じた処理を行なうことによりそれぞれ目的とする経鼻吸収用組成物とすることができる。

【0036】以下に、本発明の経鼻吸収用組成物の特異的効果を試験例にて示す。

#### 【試験例】

【0037】試験例1：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるインシュリンを選び、キャリアとしてカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイトを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。インシュリンの含有量としては2.4mg/動物（5インシュリン単位（IU）/動物）の組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトは、その粒子径が40~45 $\mu$ mのものを使用した。雄性ニュージーランドラビットを1群6羽用い、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、投与後0時間、15、30、60、120および180分における平均血糖値の低下を測定した。投与後0時間の血糖値を100%とし、各測定時における血糖値の低下を百分率で求めた。なお対象群として、インシュリン2IU/動物量の皮下注射を行い、投与後0時間、1、2、4、6時間後の血糖値の低下を同様測定した。その結果を表1にまとめた。

#### 【0038】

#### 【表1】

表1：血糖値の低下（%）

	経鼻投与後の測定時間（分）					
	0	15	30	60	120	180
本発明	100	105	66	67	84	96
	皮下投与後の測定時間（分）					
	0	60	120	240	360	
対 象	100	57	56	84	94	

【0039】表中の結果から明らかなように、キャリア 50 としてのヒドロキシアパタイトの使用は、経鼻投与により



インシュリンの血中への吸収が優れ、その結果有意に血中グルコース（血糖値）を低下させていることが判明する。

【0040】試験例2：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるサケカルシトニンを選び、キャリアとしてカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイトを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。サケカルシトニンの含有量としては200MRC（IU）／25mgの組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトは、その粒\*10

表2：血中サケカルシトニン値

時間（分）	血中サケカルシトニン値（pg/ml）		
	被 験 者		
	No. 1	No. 2	No. 3
0	7以下	7以下	7以下
5	55.50	14.05	76.25
10	93.05	44.12	107.67
15	49.84	77.03	118.26
20	65.95	59.36	95.07
30	21.08	47.69	102.78
45	12.54	24.68	60.68
60	13.50	19.43	42.97
90	7.92	7以下	21.78
120	7以下	7以下	12.75
180	7以下	7以下	7以下

【0042】表中の結果から明らかなように、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトの使用は、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が優れていることが判明する。

【0043】試験例3：試験例2と同様の経鼻吸収用組成物を用い、試験を行なった。サケカルシトニンの含有量としては200MRC（IU）／25mgの組成物となるよう調製し、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトは、その粒子径が40～45μmのものを使用した。

\*子径が40～45μmのものを使用した。正常人男子3名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表2にまとめた。

【0041】

【表2】

正常人男子4名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表3にまとめた。

【0044】

【表3】

表3：血中サケカルシトニン値

時間(分)	血中サケカルシトニン値 (pg/ml)			
	被験者			
	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7
0	7以下	7以下	7以下	7以下
5	65.30	66.02	57.83	72.72
10	98.88	95.22	83.75	130.21
15	96.96	106.69	91.55	139.54
20	59.91	102.60	63.17	122.29
30	46.96	71.13	48.09	91.38
45	23.89	57.42	30.95	45.91
60	14.31	33.21	19.56	15.62
90	7以下	13.06	10.39	7以下
120	7以下	8.76	7以下	7以下
180	7以下	7以下	7以下	7以下

【0045】表中の結果から明らかなように、キャリアとしてのヒドロキシバタイトの使用は、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が優れていることが理解できる。特に短時間のうちに最高血中濃度に達していることが判明し、その吸収性は良好なものである。

【0046】試験例4：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるサケカルシトニンを選び、キャリアとしてマグネシウム化合物であるステアリン酸マグネシウムを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。サケカルシトニンの含有量としては200MRC(IU)/25mgの組成物となるように本発明の組成物を調製した。

なお、キャリアとしてのステアリン酸マグネシウムは、その粒子径が40～45 $\mu$ mのものを使用した。正常人男子3名を対象として、上記の組成物を経鼻投与(単回)し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表4にまとめた。

【0047】

【表4】

表4：血中サケカルシトニン値

時間(分)	血中サケカルシトニン値 (pg/ml)		
	被 験 者		
	No. 8	No. 9	No. 10
0	7以下	7以下	7以下
5	60.07	25.23	29.77
10	50.35	16.18	33.27
15	37.65	24.43	41.01
20	34.90	15.84	30.80
30	22.22	7以下	16.19
45	16.75	7以下	14.79
60	12.60	7以下	14.15
90	7以下	7以下	9.42
120	7以下	7以下	7以下
180	7以下	7以下	7以下

【0048】表中の結果から明らかなように、キャリアとしてのステアリン酸マグネシウムの使用も、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が優れていることが判明する。その血中濃度は、注射投与の場合と同等

30

のものであるといえる。  
 【0049】試験例5：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるサケカルシトニンを選び、キャリアとしてカルシウム化合物である炭酸カルシウムを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。サケカルシトニンの含有量としては200MRC (IU)/25mgの組成物

となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしての炭酸カルシウムは、その粒子径が40~45μmのものを使用した。正常人男子3名を対象として、上記の組成物を経鼻投与(単回)し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表5にまとめた。

【0050】

【表5】

表5：血中サケカルシトニン値

時間(分)	血中サケカルシトニン値 (pg/ml)		
	被 験 者		
	No. 11	No. 12	No. 13
0	7以下	7以下	7以下
5	59.30	40.60	73.17
10	71.14	121.74	70.15
15	83.39	131.95	66.30
20	76.26	113.20	65.64
30	44.54	46.19	46.81
45	25.50	38.65	27.43
60	13.99	13.39	16.83
90	13.33	16.00	14.83
120	7.88	12.02	13.44
180	7.54	8.09	8.98

【0051】表中の結果から明らかなように、キャリアとしての炭酸カルシウムの使用も、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が優れていることが判明し、その血中濃度も、注射投与の場合と同等のものであるといえる。

【0052】試験例6：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるサケカルシトニンを選び、キャリアとしてアルミニウム化合物である水酸化アルミニウムを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。サケカルシトニンの含有量としては200MRC(IU)/25mgの組成物となるように本発明の組成物を調製した。な

お、キャリアとしての水酸化アルミニウムは、その粒子径が40～45 $\mu$ mのものを使用した。正常人男子3名を対象として、上記の組成物を経鼻投与(単回)し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表6にまとめた。

【0053】

【表6】

表6：血中サケカルシトニン値

時間 (分)	血中サケカルシトニン値 (pg/ml)		
	被 験 者		
	No. 14	No. 15	No. 16
0	7以下	7以下	7以下
5	19.75	26.41	32.23
10	19.35	34.82	24.85
15	14.97	31.66	18.68
20	7以下	37.63	12.92
30	9.15	24.79	7以下
45	8以下	13.70	7以下
60	7以下	12.12	7以下
90	7以下	8.35	7以下
120	7以下	7以下	7以下
180	7以下	8.26	7以下

【0054】表中の結果から明らかなように、キャリアとしての水酸化アルミニウムの使用にあっても、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が優れていることが判明する。また、その血中濃度も、注射投与の場合と同等のものであるといえる。

【0055】試験例7：キャリアに対する付着効果  
本発明のキャリアに対する生理活性薬物の付着効果を検討した。キャリアとしては、カルシウム化合物としてのヒドロキシアパタイト、ならびにマグネシウム化合物としてのステアリン酸マグネシウムを選択し、これらキャリアに対する生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるサケカルシトニンの付着効果をみた。ヒドロキシアパタイトおよびステアリン酸マグネシウム（平均粒子径：約40μm）200mgに、サケカルシトニン \*

\* (5, 200MRC (IU) /mg) の粉末（平均粒子径：約15μm）を温度4℃にてメノウ乳鉢を使用して混合した。次に、このようにして得られた粉末混合物から、キャリア粒子に付着されなかったサケカルシトニンを分離、除去し、サケカルシトニンが付着した粉末混合物を得た。次いで、かくして得られた混合物について付着したサケカルシトニンの量を測定した。測定は、各検体約10mgをガラスコルベンに精密に秤量し、1%ウシ血清アルブミン (BSA) 含有0.1M酢酸溶液を10mg/100mlとなるように加え、サケカルシトニンRIA法にて測定した。その結果を表7に示す。

【0056】

【表7】

表7：付着したサケカルシトニンの量

検 体 No. (キ ャ リ ヤ)	サケカルシトニン含有量	
	ng/mg	MRC/mg
No1: (ヒドロキシアパタイト)	1,780	9.79
No2: (ヒドロキシアパタイト)	2,590	14.2
No3: (ステアリン酸マグネシウム)	3,290	18.1
No4: (ステアリン酸マグネシウム)	2,320	12.8

【0057】表中の結果より、本発明の経鼻吸収用組成物に使用するキャリアは、良く生理活性薬物を付着させ

る効果が高いことが判明する。

【0058】試験例8：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるグルカゴン（ブタ膵臓由来）を選び、キャリアとしてカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイトを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。グルカゴンの含有量としては、経鼻吸収用組成物1,000mgあたり40mg含有組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトは、その粒子径が40～45 $\mu$ mのものを使用した。正常人男子4名を対象として、上記の組成物を用\*10

表8：血中グルカゴン値

時間（分）	血中グルカゴン値（pg/ml）			
	被 験 者			
	No. 17	No. 18	No. 19	No. 20
0	51	46	36	68
5	73	63	54	97
10	115	74	79	117
15	117	85	170	124
20	97	100	124	121
30	82	95	86	117
45	76	98	54	112
60	63	77	46	106
90	55	70	29	87
120	54	73	29	77
150	58	83	26	71
180	42	68	27	78

【0060】表中の結果から明らかなように、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトの使用は、経鼻投与によりグルカゴンの血中への吸収が認められていることが判明する。

【0061】試験例9：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるグルカゴン（ブタ膵臓由来）を選び、キャリアとしてカルシウム化合物である炭酸カルシウムを  
40  
選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。グルカゴンの含有量としては、経鼻吸収用組成物1,000mgあたり40mg含有組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしての炭酸カルシウムは、

\*い、グルカゴン1.2単位/30mg/経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、2.5時間、3時間毎に採血し、血中グルカゴン量測定用キット（ラジオイムノアッセイ法）を使用してグルカゴンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表8にまとめた。

【0059】

【表8】

その粒子径が40～45 $\mu$ mのものを使用した。正常人男子4名を対象として、上記の組成物を用い、グルカゴン1.2単位/30mg/経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、2.5時間、3時間毎に採血し、血中グルカゴン量測定用キット（ラジオイムノアッセイ法）を使用してグルカゴンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表9にまとめた。

【0062】

【表9】



表9：血中グルカゴン値

時間(分)	血中グルカゴン値 (pg/ml)			
	被 験 者			
	No. 21	No. 22	No. 23	No. 24
0	34	56	42	48
5	73	79	80	53
10	97	91	80	44
15	86	79	83	53
20	85	89	82	50
30	71	77	90	55
45	73	89	76	49
60	64	79	77	46
90	62	78	73	47
120	56	79	88	46
150	52	67	79	54
180	51	66	62	50

【0063】表中の結果から明らかなように、キャリアとしての炭酸カルシウムの使用も、経鼻投与によりグルカゴンの血中への吸収が認められていることが判明する。

【0064】試験例10：生理活性薬物として、生理活性ペプチドである成長ホルモンであるソマトロビン（リコンビナント-Novoo製）を選び、キャリアとしてカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイトならびに炭酸カルシウムを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。ソマトロビンの含有量としては、経鼻吸収用組成物1,000mgあたり150mg含有組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしてのヒドロキシアパタイトならびに炭酸カルシウムは、その粒子径がそれぞれ40～45μmのものを使用した。正

常人男子4名を対象として、上記の組成物を用い、内2名にはソマトロビン6.825単位/ヒドロキシアパタイト25mg/経鼻投与（単回）、残りの2名にはソマトロビン6.825単位/炭酸カルシウム25mg/経鼻投与（単回）し、それぞれ血液資料を2.5mlづつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、2.5時間毎に採血し、血中ソマトロビン（成長ホルモン）を、ビーズ固相法を用いたIRMA（イムノラジオメトリックアッセイ法）に基づく血中成長ホルモン量測定キットを使用して測定した。その結果を表10にまとめた。

【0065】

【表10】

表10：血中成長ホルモン（ソマトロビン）値

	血中ソマトロビン値 (ng/ml)			
	被 験 者			
キャリア	ヒドロキシアパタイト		炭酸カルシウム	
時間 (分)	No. 25	No. 26	No. 27	No. 28
0	0.49	0.76	0.28	0.24
5	2.44	3.18	0.96	0.55
10	3.59	2.27	2.55	1.08
15	4.66	2.00	2.84	1.41
20	6.25	1.86	3.02	1.78
30	5.21	1.67	4.11	1.91
45	4.16	1.80	8.93	1.99
60	2.93	1.61	13.10	2.11
90	1.45	1.41	14.60	1.27
120	0.76	1.16	5.65	0.92
150	0.54	0.91	2.97	0.80

【0066】表中の結果から明らかなように、キャリアとしてのヒドロキシアパタイト、ならびに炭酸カルシウムの使用は、経鼻投与により成長ホルモン（ソマトロビン）の血中への吸収が認められていることが判明する。

【0067】試験例11：生理活性薬物として、生理活性ペプチドである成長ホルモンであるソマトロビン（リコンビナント—Novo製）を選び、キャリアとしてカルシウム化合物である乳酸カルシウムならびに炭酸カルシウムを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。ソマトロビンの含有量としては、経鼻吸収用組成物1,000mgあたり150mg含有組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしての乳酸カルシウムならびに炭酸カルシウムは、その粒子径がそれ

ぞれ40～45 $\mu$ mのものを使用した。正常人男子4名を対象として、上記の組成物を用い、内2名にはソマトロビン6.825単位／乳酸カルシウム25mg／経鼻投与（単回）、残りの2名にはソマトロビン6.825単位／炭酸カルシウム25mg／経鼻投与（単回）し、それぞれ血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、2.5時間、3時間毎に採血し、血中ソマトロビン（成長ホルモン）を、ビーズ固相法を用いたIRMA（イムノラジオメトリックアッセイ法）に基づく血中成長ホルモン量測定キットを使用して測定した。その結果を表11にまとめた。

【0068】

【表11】

表11：血中成長ホルモン（ソマトロビン）値

	血中ソマトロビン値 (ng/ml)			
	被 験 者			
キャリヤ	乳酸カルシウム		炭酸カルシウム	
時間 (分)	No. 29	No. 30	No. 31	No. 32
0	1.15	0.16	0.15	0.69
5	2.56	0.30	0.46	6.15
10	4.29	0.37	0.81	2.81
15	5.11	0.65	1.13	2.49
20	5.87	0.72	1.30	2.20
30	7.70	0.79	1.64	2.12
45	5.99	0.71	1.79	1.67
60	6.16	0.62	1.47	1.36
90	3.39	0.58	1.18	1.02
120	1.70	0.32	0.79	0.48
150	0.84	0.24	0.59	0.37
180	0.45	1.02	1.67	0.48

【0069】表中の結果から明らかなように、キャリヤとしての乳酸カルシウムの使用は、炭酸カルシウムの使用と同様に、経鼻投与により成長ホルモン（ソマトロビン）の血中への吸収が認められていることが判明する。

【0070】試験例12：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるグルカゴン（ブタ膵臓由来）を選び、キャリヤとしてカルシウム化合物である炭酸カルシウムを選び、本発明の経鼻吸収用組成物を用いた。経鼻吸収用組成物におけるグルカゴンの含有量は、1,000mgあたり40mgとなるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリヤとしての炭酸カルシウムは、その粒

子径が40～45 $\mu$ mのものを使用した。正常人男子4名を対象として、上記の組成物を用い、グルカゴン0.4単位/30mg/経鼻投与（2名・単回）ならびに2単位/30mg/経鼻投与（2名・単回）し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、2.5時間、3時間毎に採血し、血中グルカゴン量測定用キット（ラジオイムノアッセイ法）を使用してグルカゴンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表12にまとめた。

【0071】

【表12】

表12: 血中グルカゴン値

	血中グルカゴン値 (pg/ml)			
	被 験 者			
投与単位	0.4単位/単回投与		2単位/単回投与	
時間(分)	No. 33	No. 34	No. 35	No. 36
0	112	60	53	97
5	115	65	76	109
10	119	77	116	104
15	130	72	85	96
20	127	79	102	118
30	116	86	59	100
45	121	75	94	105
60	137	61	79	122
90	122	66	60	117
120	108	57	69	99
150	111	76	69	106
180	110	74	60	105

【0072】表中の結果から明らかなように、経鼻投与によりグルカゴンの血中への吸収が認められていることが判明する。

【0073】

【発明の効果】以上のように、本発明によれば、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチドをはじめとする生理活性薬物について、特定のキャリアを使用することにより経鼻投与により吸収性が良く、また刺激性のない製剤となる経鼻吸収用組成物が提供される。特に、\*

\*カルシトニン、インシュリン、グルカゴン、ソマトロビン等の生理活性ペプチドを、特定のキャリアである多価金属化合物としてのヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムあるいは水酸化アルミニウムに分散させた本発明の組成物は、経鼻ルートで投与すること、すなわち鼻粘膜に適用することにより、そのペプチドの生体内吸収性が良く、有効な臨床的治療が可能であることが示唆される。したがって、その医療効果は多大なものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A61K 38/28

38/26

38/23

38/04

45/00

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

AAE

AAF

AAK

AAV

ABF

ABG

ABN

ABP  
ABQ  
ABR  
ABS  
ABU  
ABX  
ACB  
ACF  
ACJ  
ACN  
ACP  
ACX  
ADP  
AEH  
AEQ

47/12

B  
C

A61K 37/28  
37/30  
37/43

(11)Publication number : 08-027031  
(43)Date of publication of application : 30.01.1996

[illegible]

(72)Inventor : YANAGAWA AKIRA

Priority number : 06120778    Priority date : 11.05.1994    Priority country : JP

CONSTITUTION: This composition for nasal absorption is obtained by uniformly dispersing effective dose of physiologically active medicine having  $\leq 40000$  molecular weight into a powdery or crystalline



physiologically permissible polyvalent metal compound carrier having  $\leq 250\mu\text{m}$  average particle diameter and binding the medicine to the carrier. The physiologically active medicine is a medicine having  $\leq 40000$  molecular weight, including physiologically active peptide such as insulin, calcitonin, growth hormone or glucagon, and the polyvalent metal compound carrier is a di- or more valent metal compound of an aluminum compound, a calcium compound, a magnesium compound, a silicon compound or an iron compound. A carrier such as hydroxy apatite which is a calcium compound, calcium carbonate or calcium lactate is particularly effective among them.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	29.03.2000
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	22.10.2002
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	3414539
[Date of registration]	04.04.2003
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	2002-22321
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	20.11.2002
[Date of extinction of right]	